

# Kawa i kofeina — wrogowie czy sprzymierzeńcy kardiologa?

Coffee and caffeine — enemies or allies of a cardiologist?

Wojciech Dworzański<sup>1</sup>, Franciszek Burdan<sup>1</sup>, Michał Szumiło<sup>2</sup>, Anna Jaskólska<sup>1</sup>, Ewa Anielska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Teratologii Doświadczalnej, Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny, Lublin

<sup>2</sup>Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

## Abstract

Caffeine is a widespread known psychoactive substance that is present mainly in coffee, tea, soft and energy drinks. As a natural methylxanthine it blocks A1 and A2 adenosine receptors and in high doses inhibits the phosphodiesterase activity. Caffeine also decreases calcium ion accumulation in the mitochondria of cardiomyocytes. A clinical and experimental data indicates that the caffeine and coffee increase the arterial wall stiffness, blood pressure and endothelium-dependent flow mediated dilatation. Caffeine also elevates cholesterol and homocysteine blood level. Moderate coffee consumption decreases the mortality of the cardiac infarct. However, acceleration of acute ischemic cardiac disease correlates with high coffee intake. The methylxanthine easily crosses the blood-placenta barrier, and may induce intrauterine growth retardation. Due to chronotropic and inotropic activity it may induce fetal tachycardia and/or extrasystolic beats.

**Key words:** caffeine, coffee, coronary heart disease, arterial hypertension

Kardiol Pol 2011; 69, 2: 173–176

## WSTĘP

Postępująca urbanizacja i komputeryzacja, pociągające za sobą zmiany stylu życia, takie jak zmniejszenie aktywności fizycznej i nadmierna podaż kalorii, powodują wzrost zapadalności na chorobę niedokrwienną serca (ChNS). Według Światowej Organizacji Zdrowia jest to główna przyczyna hospitalizacji i zgonów w krajach uprzemysłowionych. Ocenia się, że tylko w Polsce na ChNS cierpi około milion osób. Przewodzone na szeroką skalę badania doświadczalne i epidemiologiczne pozwoliły na poznanie przynajmniej niektórych czynników ryzyka tego schorzenia. Do klasycznych czynników, takich jak dieta bogata w cholesterol i węglowodany, coraz częściej dodaje się nadmierne spożycie używek zawierających kofeinę [1, 2].

## KOFEINA — AKTYWNY SKŁADNIK KAWY

Kofeina należy do najpowszechniej stosowanych substancji psychoaktywnych. Występuje m.in. w kawie (2 mg/kg), her-

bach (28 mg/kg), kakao (4 mg/kg) oraz napojach energetyzujących (32 mg/kg) [3]. Dzielne średnie spożycie kofeiny szacuje się na 200 mg/osobę. Zależy ono głównie od zwyczajów żywieniowych i kulturowych panujących na danym terenie. W Europie północnej, m.in. w Norwegii, Finlandii i Szwecji, charakteryzujących się wysokim spożyciem kawy, konsumpcja kofeiny sięga 12,2 kg/osobę/rok. Jest ona natomiast niższa w krajach, w których zwyczajowo pije się duże ilości herbaty, np. w Irlandii i Wielkiej Brytanii wynosi odpowiednio 1,5 i 2,3 kg/osobę/rok. W kawie, oprócz kofeiny, znajdują się także: węglowodany (30–40%), tłuszcze (10–17%), związki białkowe i wolne aminokwasy (8%) oraz związki polifenolowe (8%), tj. kwasy chlorogenowy, chinolowy i kawowy. Te ostatnie wykazują właściwości antyoksydacyjne, natomiast wchodzące w skład tłuszczu kawowego diterpeny zwiększają stężenie cholesterolu w surowicy [3–5].

Kofeina, jako naturalna metyloksantyna, blokuje receptory adenyzynowe A<sub>1</sub> i A<sub>2</sub> znajdujące się m.in. w sercu i ośro-

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Franciszek Burdan, Pracownia Teratologii Doświadczalnej, Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 4, 20–090 Lublin, e-mail: fb3@wp.pl

Praca wpłynęła: 03.07.2010 r. Zaakceptowana do druku: 14.07.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

kowym układzie nerwowym (OUN). Efektem stymulacji receptora  $A_1$  jest zmniejszenie aktywności cykazy adenylanowej, a pobudzenie receptora  $A_2$  powoduje obniżenie stężenia cyklicznego 3'5'-adenozynomonofosforanu (cAMP) w komórkach. Kofeina może również hamować aktywność fosfodiesterazy, zwiększać stężenie wapnia w komórce, a także uwrażliwiać receptory dopaminowe [4, 5]. Badania doświadczalne przeprowadzone na szczurach wykazały, że po podaniu metyloksantyny zmniejsza się zdolność do akumulacji jonów wapnia w mitochondriach kardiomiocytów [6], co zaburza przywracanie prawidłowego potencjału błonowego. Kofeina oraz jej metabolity, teofilina i teobromina, zwiększają wydzielanie niektórych mediatorów, m.in. serotoniny, GABA, adrenaliny i noradrenaliny. Dzięki temu wywierają silny pobudzający wpływ na korę mózgu, ułatwiają procesy myślowe, polepszają nastrój i zmniejszają zmęczenie, jednak utrudniają zasypianie. Kofeina wpływa także na rozszerzenie oskrzeli i naczyń krwionośnych, zwłaszcza serca, mózgu i mięśni szkieletowych, usprawniając ich pracę i zwiększając podatność na wysiłek fizyczny. Pobudza również zwoje autonomiczne i ułatwia przewodnictwo w układzie przewodzącym serca [3–6].

Spożywanie dużych ilości kofeiny może prowadzić do nadmiernego pobudzenia psychoruchowego, tachykardii i zwiększonej diurezy. Dawki jednorazowe  $> 750$  mg wywołują dodatkowo wzmoczone pragnienie, szum w uszach, zaburzenie widzenia, trudności w zasypianiu, spłycenie snu i obniżenie jego jakości, a także częstoskurcz nadkomorowy lub komorowy. Potwierdzają to obserwacje u szczurów, które po podaniu dużej dawki kofeiny umierały w mechanizmie migotania komór [7].

### WPŁYW KAWY I KOFEINY NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY U OSÓB DOROSŁYCH

Papaioannou i wsp. [8] wykazali, że kofeina (250 mg/d.) znacząco zwiększa sztywność ściany tętnic, czego następstwem jest wzrost ciśnienia skurczowego o 5–15 mm Hg, a rozkurczowego o 5–10 mm Hg. Obserwacje te zostały potwierdzone także przez innych badaczy, którzy obserwowali wzrost ciśnienia zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn przy dawce kofeiny równej 3,3 mg/kg (231 mg/d.) [9]. U mężczyzn powyższe działanie powodowane jest przez podwyższenie oporu naczyniowego, a u kobiet przez wzrost pojemności wyrzutowej i minutowej serca. Oceniając dane zebrane z 16 randomizowanych badań dotyczących zarówno kawy, jak i samej kofeiny, Noordzij i wsp. [10] wykazali znaczący wzrost ciśnienia skurczowego (SBP) o 2 mm Hg i rozkurczowego (DBP) o 0,7 mm Hg. Natomiast przy oddzielnej ocenie związku obu tych czynników ze wzrostem ciśnienia zanotowali, że spożywanie kawy ( $> 750$  mg/d.) oraz kofeiny ( $> 410$  mg/d.) prowadzi do wzrostu SBP odpowiednio o 1,2 i 4,2 mm Hg, a DBP o 0,5 i 2,4 mm Hg. Autorzy podsumowują, że picie kawy ma mniejszy wpływ na wzrost ciśnienia tętniczego niż

spożywanie samej kofeiny, a stwierdzone zaburzenia hemodynamiczne są niewielkie.

Papamichael i wsp. [11] wykazali, że podawanie kofeiny w dawce 80 mg powoduje zmniejszenie rozszerzalności tętnic zależnej od śródbłotka (FMD, *endothelium dependent flow mediated dilatation*) w tętnicy ramiennej, a efekt ten jest najbardziej nasilony po 30. i 60. min od spożycia.

Codziennie picie kawy niefiltrowanej może wpływać na wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL w surowicy. Natomiast picie kawy filtrowanej nie wpływa istotnie na te parametry. Wydaje się, że to właśnie diterpiny zawarte w kawie niefiltrowanej są odpowiedzialne za zwiększone ryzyko wystąpienia ChNS [12]. Jednak nie zostało to potwierdzone przez Strandhagen i wsp. [13], którzy wykazali, że stężenie cholesterolu znacząco wzrasta przy regularnej konsumpcji 600 ml kawy filtrowanej, a następnie obniża się po kilkutygodniowym zaniechaniu spożywania napoju. Analiza związku między profilem lipidowym a piciem kawy (z dodatkiem cukru lub bez niego) dowiodła, że kawa nie wpływa w istotny sposób na stężenie cholesterolu frakcji LDL w obu badanych grupach [14]. Jednak pojedyncza filiżanka napoju znacząco wpływała na stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz stężenie triglicerydów (kawa z cukrem i śmietanką).

Olthof i wsp. [15] stwierdzili 12-procentowy wzrost stężenia homocysteiny w surowicy przy regularnym spożywaniu 2 g kwasu chlorogenowego dziennie. Był on niższy niż przy codziennej konsumpcji 1 l kawy zawierającego ok. 1 g tego kwasu [16]. Powyższe dane, częściowo potwierdzone przez innych badaczy [17], wskazują, że kwas chlorogenowy nie jest jedyną substancją zawartą w kawie, która może podnosić stężenie homocysteiny. Za efekt końcowy są odpowiedzialne również wchodzące w skład tłuszczu kawowego diterpiny — kafestol i kawewol [18, 19].

Kofeina, blokując receptory adenozynowe, doprowadza do zwężenia naczyń i wzrostu oporu obwodowego [4, 5]. Mimo to w dużych badaniach prospektywnych w populacji liczącej 155 594 kobiet nie stwierdzono związku między spożyciem kofeiny a rozwojem nadciśnienia tętniczego [18]. W przeciwieństwie do kawy picie dużych ilości napojów typu cola znacząco zwiększało ryzyko nadciśnienia. U kobiet spożywających ponad 6 filiżanek kawy dziennie wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia nadciśnienia w porównaniu z umiarkowanymi konsumentkami (0–3 filiżanek/dzień) [19]. Stwierdzono także wyższe wartości ciśnienia krwi po wypiciu kawy przez osoby młode niż starsze ( $> 40$  lat). Corti i wsp. [20] wykazali wzrost ciśnienia tętniczego i zwiększenie aktywności układu współczulnego u osób spożywających niewielkie ilości kawy. U osób uzależnionych od dużych dawek kofeiny nie zaobserwowali natomiast istotnych różnic ciśnienia mimo aktywacji układu współczulnego. Mazurek i wsp. [21] stwierdzili jednak, że po wypiciu jednej filiżanki kawy następuje wzrost SBP i DBP, ale tylko u osób z nadciśnieniem niskore-

ninowym. Natomiast u osób z nadciśnieniem i prawidłową aktywnością reninową osocza zaobserwowali wzrost jedynie DBP. Nie odnotowano zwiększenia stężenia katecholamin, aldosteronu ani zmiany aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron.

Duże badania populacyjne obejmujące 44 005 mężczyzn i 84 488 kobiet negują związek wieloletniego spożywania kawy ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego [22]. Wykazano, że niezależnie od płci picie ponad 6 filiżanek kawy dziennie zmniejszało ryzyko zgonu z powodu zawału serca. Warto zauważyć, że efekt ten był niezależny od palenia tytoniu i spożywania alkoholu. Zmniejszenie ryzyka ChNS u osób pijących kawę w umiarkowanych ilościach może być wynikiem działania antyoksydantów zawartych w jej ziarnach [12]. Na podstawie analizy licznych badań Amerykański Narodowy Komitet ds. Prewencji, Rozpoznawania i Leczenia Nadciśnienia uznał, że umiarkowane, zwyczajowe picie kawy nie zwiększa ryzyka zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym [22].

Najnowsze badania wykazały, że osoby pijące dziennie ponad 10 filiżanek kawy są narażone na nagłe zaostrzenie ChNS, w tym na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego [23], chociaż wyniki innych prac nie potwierdzają tych spostrzeżeń [24] ani sugestii o zwiększonej śmiertelności w przebiegu zawału [25]. Z kolei stwierdzono, że u kobiet spożywających 2–3 filiżanki kawy dziennie ryzyko zawału jest mniejsze [24]. Należy podkreślić, że aktywacja receptorów adenylinowych jest niezbędna w ograniczaniu wielkości zawału przez statyny. Kofeina, będąc antagonistą receptorów adenylinowych [4, 5], może przypuszczalnie obniżać korzystne działanie tych leków. Ye i wsp. [26] wykazali, że podawanie kawy zawierającej kofeinę powoduje zniesienie korzystnego wpływu statyn na serce przez blokadę receptorów adenylinowych i hamowanie fosforylacji aktyny.

Znaczne rozbieżności w wynikach badań zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych czy epidemiologicznych mogą być spowodowane różnicami w przemianach kofeiny. Wykazano, że polimorfizm CYP1A2 i zmniejszenie aktywności katecholo-O-metylotransferazy (COMT) mogą zwiększać ryzyko niektórych chorób układu sercowo-naczyniowego. Regularne spożywanie kawy przez osoby będące homozygotami CYP1A2\*1F [27], czyli osoby wolno metabolizujące kofeinę, zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego [28] i zawału serca nieprowadzącego do zgonu [27] w porównaniu z nosicielami allelu CYP1A2\*1A. Podobnie u konsumentów kawy charakteryzujących się niską aktywnością COMT ryzyko wystąpienia zawału serca jest wyższe niż u osób z wysoką aktywnością tego enzymu [29].

Umiarkowane spożycie kawy (400 mg/d.) nie wpływa istotnie na parametry elektrokardiograficzne, tj. PR, QRS, QT, QTc oraz odstępy RR, prowadzi jednak do wzrostu SBP i DBP [30]. Wyniki uzyskane przez innych autorów potwierdzają brak związku spożywania 5–6 filiżanek kawy dziennie z ryzykiem wystąpienia arytmii [31]. Badanie przeprowadzone na

38 zdrowych ochotnikach otrzymujących kofeinę (1 mg/kg) nie wykazały wzrostu ryzyka arytmii [32]. Jednak dożylnie podawanie metyloksantyny psom w dawce 1–5 mg/kg wywoływało natychmiastowe migotanie lub trzepotanie przedsionków [33].

### WPLYW KAWY I KOFEINY NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY PŁODÓW I MATEK KARMIĄCYCH

Kofeina z łatwością przedostaje się przez barierę łożyskową, a z powodu niedojrzałości klasycznych szlaków metabolicznych w wątrobie płodów jej okres półtrwania jest dłuższy niż u osób dorosłych. Metyloksantyna, podawana ciężarnym w dużych dawkach, zaburza rozwój potomstwa, powodując wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu i zaburzenie mineralizacji szkieletu. Działa także chrono- i inotropowo dodatnio, prowadząc do tachykardii i skurczów dodatkowych [5, 34].

Działanie teratogenne na serce potwierdzono na zarodkach kurcząt narażonych na kofeinę [35]. W pierwszych 2 godzinach od podania substancji (3,5–4,7 mg/jajo) obserwowano zmniejszenie wydolności serca ze znacznym obniżeniem przepływu krwi, jednak w kolejnej godzinie następował zauważalny wzrost frakcji wyrzutowej, którym towarzyszyły nieprawidłowości budowy kardiomiocytów (przerwanie ciągłości grzebieni mitochondrialnych, obrzęk komórek).

Resch i wsp. [36] dowiedli, że podanie ciężarnym kobietom kofeiny w dawkach 0,01, 0,1 i 1 mg/l prowadzi do zmian szybkości spontanicznych skurczów serca i wzrostu częstości tętna u płodu. Podobne wyniki uzyskali Kirkinen i wsp. [37], którzy wykazali wzrost stężenia kofeiny i adrenaliny w surowicy krwi ciężarnych w trzecim trymestrze już 30 min po wypiciu 2 filiżanek kawy. Stwierdzono również znaczące zmniejszenie przepływu krwi przez łożysko, chociaż przepływ w żyłę pępkową się nie zmienił. Tsubouchi i wsp. [38] nie zaobserwowali jednak zaburzeń krążenia łożyskowego i płodowego w trzecim trymestrze ciąży u matek pijących duże ilości kawy.

Warto odnotować doniesienie Oei i wsp. [39], którzy stwierdzili bradykardię i pobudzenia nadkomorowe u potomstwa matek spożywających duże ilości napojów energetyzujących tuż przed porodem. Objawy niepożądane ustępowały jednak samoistnie w okresie postnatalnym.

### PODSUMOWANIE

Kofeina, jak większość ksenobiotyków, nie jest obojętna dla organizmu człowieka. Ze względu na wielokierunkowe działanie i odmienny wpływ na inne czynniki sprzyjające rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego jej spożycie powinno być kontrolowane i ograniczone. Jest to szczególnie istotne w okresie ciąży, ponieważ kofeina przenika przez łożysko i działa niekorzystnie na płód.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

- Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med*, 2010; 362: 2150–2153.
- Hyman MA. The failure of risk factor treatment for primary prevention of chronic disease. *Altern Ther Health Med*, 2010; 16: 60–63.
- Frory CD, Johnson RK, Wang MQ. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc*, 2005; 105: 110–113.
- Fisone G, Borkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *CMLS, Cell Mol Life Sci*, 2004; 61: 857–872.
- Arky R ed. Physicians' desk reference. 52 Ed. Medical Economics Co., Montvale 1998.
- Sardão VA, Oliveira PJ, Moreno AJ. Caffeine enhances the calcium-dependent cardiac mitochondrial permeability transition: relevance for caffeine toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002; 179: 50–56.
- Strubelt O, Diederich KW. Experimental treatment of the acute cardiovascular toxicity of caffeine. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1999; 37: 29–33.
- Papaoiannou TG, Karatzis K, Karatzis E et al. Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressures. *Am J Hypertens*, 2004; 18: 129–136.
- Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL. Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *Am J Cardiol*, 2004; 93: 1022–1026.
- Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR et al. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*, 2005; 23: 921–928.
- Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN et al. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clin Sci (Lond)*, 2005; 109: 55–60.
- Cornelis MC, El-Soheily A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*, 2007; 18: 13–19.
- Strandhagen E, Thelle DS. Filtered coffee raises serum cholesterol: results from a controlled study. *Eur J Clin Nutr*, 2003; 57: 1164–1168.
- Cheung RJ, Gupta EK, Ito MK. Acute coffee ingestion does not affect LDL cholesterol level. *Ann Pharmacother*, 2005; 39: 1209–1213.
- Olthof MR, Hollman PC, Zock PL et al. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73: 532–538.
- Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71: 480–484.
- Nygard O, Refsum H, Ueland PM et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65: 136–143.
- Winkelmayer WC, Stampfer MJ, Willett WC et al. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA*, 2005; 294: 2330–2335.
- Uiterwaal CS, Verschuren WM, Bueno-de-Mesquita HB et al. Coffee intake and incidence of hypertension. *Am J Clin Nutr*, 2007; 85: 718–723.
- Corti R, Binggeli C, Sudano I et al. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation*, 2002; 106: 2935–2940.
- Mazurek W, Negrusz-Kawecka M. Wpływ kawy na ciśnienie tętnicze i aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz stężenie amin katecholowych w surowicy chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze. *Pol Merk Lek*, 1999; 7: 159–163.
- Lopez-Garcia E, van Dam R, Willett WC et al. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation*, 2006; 113: 2045–2053.
- de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Weijnenberg MP et al. Risk indicators for out-of-hospital cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *J Clin Epidemiol*, 1999; 52: 601–607.
- Silletta MG, Marfisi R, Levantesi G et al. Coffee consumption and risk of cardiovascular events after acute myocardial infarction: results from the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) prevenzione trial. *Circulation*, 2007; 116: 2944–2951.
- Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE et al. Caffeinated coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2004; 147: 999–1004.
- Ye Y, Abu Said GH, Lin Y et al. Caffeinated coffee blunts the myocardial protective effects of statins against ischemia-reperfusion injury in the rat. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008; 22: 275–282.
- Cornelis MC, El-Soheily A, Kabagambe EK et al. CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 2006; 295: 1135–1141.
- Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F et al. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *J Hypertens*, 2009; 8: 1594–1601.
- Happonen P, Voutilainen S, Tuomainen TP et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism modifies the effect of coffee intake on incidence of acute coronary events. *PLoS ONE* 2006; 1: e117.
- Ammar R, Song JC, Kluger J et al. Evaluation of electrocardiographic and hemodynamic effects of caffeine with acute dosing in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*, 2001; 21: 437–442.
- Myers MG. Caffeine and cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med*, 1991; 114: 147–150.
- Newcombe PF, Renton KW, Rautaharju PM. High-dose caffeine and cardiac rate and rhythm in normal subjects. *Chest*, 1988; 94: 90–94.
- Mehta A, Jain AC, Mehta MC et al. Caffeine and cardiac arrhythmias. An experimental study in dogs with review of literature. *Acta Cardiol*, 1997; 52: 273–283.
- Buridan F. Teratogenne i embriotoksyczne działanie kofeiny — fakty i hipotezy. *Pol Merk Lek*, 2000; 9: 726–728.
- Bruyere HJ Jr, Noonan JJ, Dong S et al. The effects of caffeine on the ultrastructure and mitochondrial function of the embryonic chick heart. *J Appl Toxicol*, 1988; 1: 9–13.
- Resch BA, Papp JG, Gyöngyösi J et al. Effect of caffeine on fetal heart rate and caffeine consumption habits in pregnant patients. *Zentralbl Gynakol*, 1985; 107: 1249–1253.
- Kirkinen P, Jouppila P, Koivula A et al. The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1983; 147: 939–942.
- Tsubouchi H, Shimoya K, Hayashi S et al. Effect of coffee intake on blood flow and maternal stress during the third trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006; 92: 19–22.
- Oei SG, Vosters RP, van der Hagen NL. Fetal arrhythmia caused by excessive intake of caffeine by pregnant women. *Br Med J*, 1989; 298: 568.